



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/20, 9/22	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/10752
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. März 1998 (19.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04984		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, IL, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MD, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 11. September 1997 (11.09.97)		
(30) Prioritätsdaten: 196 37 479.0 13. September 1996 (13.09.96) DE 197 34 011.3 6. August 1997 (06.08.97) DE		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(71) Anmelder (für alle Bestimmungstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).		
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 7a, D-68199 Mannheim (DE). KLEINKE, Andreas [DE/DE]; Beuthener Strasse 6, D-67063 Ludwigshafen (DE). KOTHRAD, Stephan [DE/DE]; Albert-Einstein-Allee 17a, D-67117 Limburgerhof (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE).		
(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitsötter, Kinzebach & Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).		
(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING SOLID DOSAGE FORMS BY EXTRUSION		
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG FESTER PHARMAZEUTISCHER FORMEN DURCH EXTRUDIERUNG		
(57) Abstract		
The present invention relates to a process for producing solid dosage forms by mixing at least one polymer binder, possibly at least one active substance and possibly the usual additives, as well as products derived from this mixture, of which at least one component is added in liquid state.		
(57) Zusammenfassung		
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester Dosierungsformen durch Vermischen von wenigstens einem polymeren Bindemittel, gegebenenfalls wenigstens einem Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen Additiven, und Ausformen des Gemisches, wobei man zumindest eine der Komponenten in flüssiger Form einsetzt.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG FESTER PHARMAZEUTISCHER FORMEN DURCH EXTRUDIERUNG

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen durch Vermischen von wenigstens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, wenigstens einem pharmazeutischen Wirkstoff und ggf. üblichen pharmazeutischen Additiven und Extrudieren des Gemisches zur gewünschten pharmazeutischen Form.

Die klassischen Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen, insbesondere Tabletten, werden diskontinuierlich durchgeführt und umfassen mehrere Stufen. Im Allgemeinen werden die Bestandteile der Arzneiform zunächst in einen geeigneten Behälter gefördert und dort unter Zusatz eines Lösungsmittels zu einem knetfähigen Teig vermischt. Anschließend granuliert man den Teig, trocknet das Granulat und formt es zu der gewünschten Arzneiform, beispielsweise durch Verpressen zu Tabletten. Derartige Verfahren sind in einschlägigen Lehrbüchern und beispielsweise in DE-A-41 41 268 und EP-A-590 963 beschrieben. Ein wesentlicher Nachteil dieser Verfahren liegt in der Vielzahl der erforderlichen Stufen und Apparaturen.

Seit einiger Zeit ist ein wesentlich einfacheres kontinuierliches Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen bekannt, bei dem man eine wirkstoffhaltige lösungsmittelfreie Schmelze aus einem polymeren Bindemittel durch Spritzgießen oder Extrudieren und anschließende Formgebung in die gewünschte Arzneiform überführt, siehe beispielsweise EP-A-240 904, EP-A-240 906 und EP-A-337 256. Ein solches Verfahren umfasst ein energieintensives Aufschmelzen des meist pulverförmigen thermoplastischen Bindemittels. Darüberhinaus erfordert das Vermischen des Bindemittels mit weiteren Komponenten, wie einem pharmazeutischen Wirkstoff oder üblichen galenischen Hilfsmitteln, die in der Regel in fester Form vorliegen, einen relativ hohen technischen Aufwand. So werden beispielsweise spezielle Feststoffmischer benötigt, falls das Vermischen in einem getrennten Verfahrensschritt vor dem Aufschmelzen erfolgen soll. In diesem Fall besteht darüberhinaus die Gefahr, dass sich die Komponenten der in den Extruder eingespeisten Vormischung entmischen und damit Arzneimittel ungleichmäßiger Zusammensetzung hergestellt werden. Dagegen erfordert die Kopplung des Aufschmelz- und Mischvorgangs im Extruder eine relativ lange Verweilzeit in einer Zone mit hoher Scherung, um eine ausreichende Vermischung der Komponenten zu bewirken. Dadurch

kann es zu einer lokalen Überhitzung und Schädigung des Produktes, insbesondere bei Verwendung eines scher- und temperaturempfindlichen Wirkstoffes kommen. Ein weiterer Nachteil des Einsatzes pulverförmiger Stoffe besteht in der Staubbildung.

5

Es ist zwar richtig, dass der Transport trockener pulverförmiger Polymerisate kostengünstiger ist. Allerdings werden eine Vielzahl von pharmakologisch geeigneten, zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formen als Bindemittel zur Anwendung kommenden Poly-

10 merisate als Dispersion oder Lösung hergestellt. Zur Verwendung in dem oben beschriebenen Verfahren werden die Polymerisate in einem weiteren Verfahrensschritt stets als Feststoff isoliert und getrocknet. Der direkte Einsatz einer Polymerisatdispersion oder -lösung als Bindemittel wurde bisher jedoch ebenso wenig nicht in
15 Betracht gezogen wie der Einsatz der Hilfsstoffe in flüssiger Form.

Polymerdispersionen wurden bei der Herstellung fester pharmazeutischer Formen bisher lediglich zum Aufbringen eines Überzugs

20 eingesetzt. So beschreibt die EP 088 951 ein Verfahren zum Überziehen von festen Arzneiformen mittels eines in Wasser dispergierten Überzugsmittels. Dazu wird ein Emulsionspolymerisat sprühgetrocknet, redispersiert und die erhaltene Dispersion als Überzugsmittel auf die schon vorgefertigte Arzneiform auf-
25 bracht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung fester Dosierungsformen durch Vermischen von wenigstens einem polymeren Bindemittel, gegebenenfalls wenigstens einem

30 Wirkstoff und ggf. üblichen Additiven, Extrudieren des Gemisches und Formgebung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man zumindest einen Teil der Komponenten in flüssiger Form einsetzt.

Unter Dosierungsformen sind hier alle Formen zu verstehen, die

35 zur Verwendung als Arzneimittel, Pflanzenbehandlungsmittel, Futtermittel und Nahrungsmittel geeignet sind. Dazu gehören beispielsweise Tabletten jeglicher Form, Pellets, Granulate, aber auch größere Formen, wie Würfel, Blöcke (Quader) oder zylindrische Formen, die sich insbesondere als Futter- oder Nahrungsmittel
40 verwenden lassen.

Unter einem polymeren Bindemittel sind hier nicht nur natürliche oder synthetische Polymere, sondern auch schmelzbare niedermolekulare Substanzen zu verstehen, wie Zuckeralkohole, Zucker, Fette
45 oder Wachse.

3

Unter flüssiger Form ist hier zu verstehen, dass eine der zur Anwendung kommenden Komponenten zumindest teilweise in einem Lösungsmittel aufgenommen oder als Schmelze zur Anwendung kommt. Wenn die Komponente in einem Lösungsmittel aufgenommen ist, so
5 kann dies in Form einer Lösung, Dispersion, Emulsion oder Suspension erfolgen.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Dosierungsformen umfassen im Allgemeinen:

10

a) 0 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 50 Gew.-% (bezogen auf das Gesamtgewicht der Dosierungsform) eines Wirkstoffes,

15

b) 0 bis 100 Gew.-%, insbesondere 50 bis 99,9 Gew.-% eines polymeren Bindemittels und

c) gegebenenfalls Additive.

Wenn die Dosierungsform für Nahrungsmittelzwecke oder Futtermittelzwecke eingesetzt wird, kann der Wirkstoff fehlen, d. h. die
20 Dosierungsform kann bis zu 100 % des polymeren Bindemittels umfassen.

Als Bindemittel eignen sich insbesondere pharmakologisch akzeptable Polymerisate. Darunter versteht man physiologisch verträgliche Polymerisate, die in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar sind und gegebenenfalls den enthaltenen Wirkstoff freisetzen. Des weiteren ist von Bedeutung, dass die Verarbeitungstemperatur so gewählt werden kann, dass einerseits das Gemisch
30 formbar ist, andererseits aber keine Schädigung der Komponenten, insbesondere des Wirkstoffes, eintritt. Das bedingt, dass die Glasübergangstemperatur des polymeren Bindemittels vorzugsweise unter der Zersetzungstemperatur aller in dem Gemisch enthaltenen Komponenten liegt.

35

Vorzugsweise kommt das polymere Bindemittel in Form einer wässrigen oder alkoholischen Dispersion oder Lösung zur Anwendung. Erfindungsgemäß geeignete Polymerdispersionen oder -lösungen können durch Emulsions-, Suspensions- bzw. Lösungspolymerisation erhalten werden. Diese Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Gegebenenfalls benötigte Hilfsstoffe, die zur Durchführung dieser Verfahren eingesetzt werden, sind ebenfalls Bestandteil des erfindungsgemäßen Bindemittels und werden weiter unten im Detail beschrieben.

45

Des weiteren kann man erfindungsgemäß geeignete Polymerdispersionen oder -lösungen durch Dispergieren bzw. Lösen eines festen Polymerisats in einem Dispergier- oder Lösungsmittel erhalten. Beispielsweise kann man ein Polymerisat in einem organischen Lösungsmittel lösen und anschließend in die erhaltene organische Lösung sukzessive eine wässrige Lösung mit Emulgatoren, die geeignet sind, das Polymerisat in Wasser zu dispergieren, einrühren. Dabei entsteht zunächst - solange die organische Phase im Überschuss vorhanden ist - eine W/O-Emulsion. Bei weiterem Zusatz der Emulgatorlösung findet schließlich eine Phaseninversion statt, wobei sich eine feindisperse O/W-Emulsion bildet. Daraus kann durch Abdampfen der organischen Lösungsmittel eine Dispersion, vorzugsweise eine wässrige Dispersion, gewonnen werden. Hilfsstoffe, die ggf. zur Durchführung dieses Verfahrens zur Anwendung kommen, sind Bestandteil der erfindungsgemäß geeigneten Dispersionen oder Lösungen und werden weiter unten im Detail beschrieben. Vorzugsweise kommen jedoch die bei der Herstellung des Polymerisats erhaltenen Lösungen oder Dispersionen, ggf. nach Konzentrierung, zur Anwendung.

20

In dem erfindungsgemäßen Verfahren können sowohl W/O-Emulsionen als auch O/W-Emulsionen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäß geeigneten Polymerisate sind durch Polymerisation von ethylenisch ungesättigten Monomeren erhältlich. Es handelt sich dabei sowohl um im Wesentlichen wasserunlösliche wie auch im Wesentlichen wasserlösliche Monomere. Sie können alleine oder im Gemisch eingesetzt werden. Der relative Anteil von wasserunlöslichen bzw. wasserlöslichen Monomeren beeinflusst in erheblichem Maß die Eigenschaften des resultierenden Polymerisates. Ort und Zeit der Wirkstofffreisetzung lassen sich daher den galenischen Anforderungen entsprechend durch die Wahl des Polymerisats einstellen.

Geeignete, im Wesentlichen wasserunlösliche Monomere sind insbesondere monoethylenisch ungesättigte Monomere, wie Ester aus 3 bis 6 C-Atome aufweisenden α,β -monoethylenisch ungesättigten Mono- und Dicarbonsäuren, wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure und Itaconsäure, mit im Allgemeinen 1 bis 30, vorzugsweise 1 bis 18 und insbesondere 1 bis 12 C-Atome aufweisenden Alkanolen, Vinyl- C_1 - C_{18} -alkylether, Vinylester von aliphatischen C_1 - C_{18} -Monocarbonsäuren und C_2 - C_6 -Monoolefine. Beispiele sind Methylmethacrylat, Ethylacrylat, Ethylmethacrylat, n-Propylacrylat, n-Propylmethacrylat, Isopropylacrylat, Isopropylmethacrylat, n-Butylacrylat, n-Butylmethacrylat, Isobutylacrylat, Isobutylmethacrylat, t-Butylacrylat, t-Butylmethacrylat, Pentylacrylat, Pentylmethacrylat, n-Hexylacrylat, n-Hexylmethacrylat, n-Heptyl-

acrylat, n-Heptylmethacrylat, n-Octylacrylat, n-Octylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat, Decylmethacrylat, Laurylacrylat, Laurylmethacrylat, Palmitylacrylat, Palmitylmethacrylat, Stearylacrylat, Stearylmethacrylat, Hy-

5 drenolacrylat, Hydrenolmethacrylat, Behenylacrylat oder Behenylmethacrylat, Maleinsäuredimethylester, Maleinsäuredi-n-butylester, Styrol, α -Methylstyrol, o-Chlorstyrol, Vinyltoluole, Vinyläthylether, Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinyl-n-butyrat, Vinyllaurat, Vinylstearat, Äthylen, Propylen und Butadien.

10

Wasserlösliche Monomere sind insbesondere α,β -monoethylenisch ungesättigte Carbonsäuren mit 3 bis 6 C-Atomen, wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure; Acrylamid, Methacrylamid; Hydroxylalkyl(meth)acrylate, wie Hydroxyethyl(meth)acrylat;

15

Dialkylaminoalkyl(meth)acrylate, wie Dimethylaminoethyl(meth)acrylat; Dialkylaminoalkyl(meth)acrylamide, wie Dimethylaminoalkyl(meth)acrylamide; N-Vinyllactame, wie N-Vinylpyrrolidon oder N-Vinylcaprolactam.

20

Besonders geeignete Polymerisate, die aus den o.g. Monomeren erhalten werden können, sind Poly(meth)acrylate, deren Copolymerisate mit (Meth)acrylsäure, Polyvinyllactame, Polyvinylester und Copolymerisate aus N-Vinyllactamen und Vinylestern.

25

Besonders bevorzugt sind einerseits Poly(meth)acrylate und deren Copolymerisate mit (Meth)acrylsäure, insbesondere ein Copolymerisat aus Methacrylsäure und Ethylacrylat, andererseits Polyvinylpyrrolidon und dessen Copolymerisat mit Vinylestern, insbesondere ein Copolymerisat aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat.

30

Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymere liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP>17, insbesondere 20 bis 35.

35

Vorzugsweise werden die vorstehend beschriebenen Polymerisate durch radikalische, wässrige Emulsionspolymerisation hergestellt, so dass sie als wässrige Dispersion erhalten werden. Besonders bevorzugt sind Latex-Dispersionen, unter denen man in der makro-

40 molekularen Chemie Dispersionen versteht, die halb feste, plastische oder elastische Partikel sehr fein dispergiert enthalten. Derartige Latexpartikel weisen eine nahezu kugelförmige Gestalt mit einem Durchmesser von 0,01 bis 1 μm auf.

45

Die erfindungsgemäß geeigneten Polymerisate können auch weitere Hilfsstoffe umfassen, die bei der Herstellung dieser Polymerisate eine Rolle spielen. Dazu zählen beispielsweise die radikali-

schen Polymerisationsinitiatoren, wie beispielsweise Peroxide, Hydroperoxide, Peroxidisulfate, Percarbonate, Peroxiester und Azoverbindungen. Sie zersetzen sich unter den Extrudierbedingungen oder sie werden nach der Polymerisation durch eine geeignete

5 Nachbehandlung mit Reduktionsmitteln zersetzt.

Polymerdispersionen und -lösungen in einem wässrigen Medium werden erfindungsgemäß bevorzugt. Unter wässrigem Medium sind hier auch Mischungen aus Wasser und damit mischbaren organischen Flüssigkeiten zu verstehen. Mit Wasser mischbare organische Flüssigkeiten sind beispielsweise Polyole, insbesondere Glykole wie Ethylenglykol, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Diethylenglykol, Triethylenglykol, Tetraethylenglykol und Glycerin, Blockcopolymerisate aus Ethylenoxid und Propylenoxid, alkoxylierte C₁ -

10 C₂₀-Alkohole, Essigsäureester von Glykolen und Polyglykolen, Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol und Butanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder auch Mischungen der genannten Lösemittel. Falls die Polymerisation in Mischungen aus Wasser und mit Wasser mischbaren Lösemitteln erfolgt, so beträgt der Anteil an mit Wasser mischbaren Lösemitteln in der Mischung bis zu 75 Gew.-%.

15

Zur Herstellung der erfindungsgemäß geeigneten Dispersionen kommen bevorzugt physiologisch verträgliche Emulgatoren oder Schutz-

25 kolloide als Dispergiermittel zur Anwendung. Dies gilt sowohl für die Durchführung der radikalischen Polymerisation, insbesondere Emulsionspolymerisation, als auch für die Redispergierung lösemittelfreier Polymerisate.

30 Geeignete Schutzkolloide sind beispielsweise Polyvinylalkohole, Cellulosederivate, Polyvinylpyrrolidon oder Vinylpyrrolidon enthaltende Copolymerisate. Eine ausführliche Beschreibung weiterer geeigneter Schutzkolloide findet sich in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XIV/1, Makromolekulare Stoffe, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961, S. 411 bis 420. Selbstverständlich können auch Gemische aus Emulgatoren und/oder Schutzkolloiden verwendet werden. Vorzugsweise werden als Dispergiermittel ausschließlich Emulgatoren eingesetzt, deren relative Molekulargewichte im Unterschied zu den Schutzkolloiden üblicherweise unter 1000 liegen. Sie können sowohl anionischer, kationischer oder nichtionischer Natur sein. Gebräuchliche Emulgatoren sind z. B. ethoxylierte Mono-, Di- und Tri-Alkylphenole (EO-Grad: 3 bis 50, Alkylrest: C₄ bis C₉), ethoxylierte Fettalkohole (EO-Grad: 3 bis 50, Alkylrest: C₈ bis C₁₆), sowie Alkali- und Ammoniumsalze von Alkylsulfaten (Alkylrest: C₈ bis C₁₂), von Schwefelsäurehalbestern ethoxylierter Alkanole (EO-Grad: 4 bis 30, Alkylrest: C₁₂ bis C₁₈) und ethoxylierter Alkylphenole (EO-Grad: 3 bis

35

40

45

50, Alkylrest: C₄ bis C₉), von Alkylsulfonsäuren (Alkylrest: C₁₂ bis C₁₈) und von Alkylarylsulfonsäuren (Alkylrest: C₉ bis C₁₈). Weitere geeignete Emulgatoren finden sich in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XIV/1, Makromolekulare Stoffe, 5 Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1961, Seiten 192 bis 208).

Weitere brauchbare Bindemittel sind Cellulosederivate, wie Celluloseester, z. B. Celluloseacetat oder -butyrat, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxyethylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Methylcellulose und Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Ditylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulose-acetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Mannane, insbesondere Galactomannane, Polyvinylacetatphthalat, Schellack, Gelatine, Pektin, Guarkernmehl, Stärke und abgebaute Stärken, Stärkederivate, Polyvinylalkohol, Dextrin, Pullulan, Acacia, Traganth, Natriumalginat, Propylenglykolalginat, Agar oder Phospholipide. 10 15 20

Weitere geeignete Bindemittel sind Zuckeralkohole, wie Mannitol, Inositol, Pentaerythrit, Zucker, wie Lactose, Glucose; und Fette und Wachse, wie sie nachfolgend auch als Fließmittel definiert 25 sind.

Weiterhin können den Bindemitteln übliche, vorzugsweise physiologisch akzeptable, weichmachende Hilfsstoffe zugesetzt werden, um deren Glasübergangstemperatur herabzusetzen. Die Menge an Weichmacher beträgt höchstens 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Bindemittel und Weichmacher, damit lagerstabile Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Fluss zeigen. Vorzugsweise aber enthält das Gemisch keinen Weichmacher. 30

35 Beispiele für derartige Weichmacher sind:

langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit, Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, 40 Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z. B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoesäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z. B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im Allge- 45

meinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Die vorstehend beschriebenen erfindungsgemäß geeigneten Polymerisate und ggf. zur Anwendung kommenden Hilfsstoffe werden erfindungsgemäß unter dem Begriff Bindemittel zusammengefasst. Ein erfindungsgemäß geeignetes Bindemittel umfasst also wenigstens ein Bindemittel der oben beschriebenen Art und ggf. ein oder mehrere der oben genannten Hilfsstoffe.

10

Übliche Additive, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-%, bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z. B. Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z. B. das

15 Magnesium- oder Calciumsalz, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

20

Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talkum und Silicone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

25 Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50° C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar.

30 Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- oder Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen

35 auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht; Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind;

Stabilisatoren, wie Antioxidantien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

45

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formtrenn- und Treibmittel sowie Tenside zugesetzt werden (vgl. z. B. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

5

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie z. B.

- 10 Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z. B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Halv. 61, 69-88 (1986) angege-
- 15 ben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

20

Einzigste Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

- Unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit ei-
- 25 ner physiologischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Es handelt sich insbesondere um pharmazeutische Wirkstoffe (für Mensch und Tier), Wirkstoffe für die Pflanzenbe-
- 30 handlung, und Futter- und Nahrungsmittelwirkstoffe. Die Wirk-
- stoffmenge pro Dosiseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, dass sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration insbesondere im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20
- 35 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% (bezogen auf das Gesamtgewicht der Dosierungsform) liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe, wie sie auch in Nahrungs- und Futtermitteln enthalten sein können, sowie Pflanzenbehandlungs-
- 40 mittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B₁, B₂, B₆ und B₁₂ sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin-B-Eigenschaften verstanden werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Panto-
- 45 thensäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoesäure, myo-Inosit und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I-

und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

- Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Albra-
zolan, Alfalcacidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin,
Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin,
10 Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Ate-
nolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Ben-
zocain, Benzoesäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden,
Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufo-
xamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carba-
15 mazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefatro-
xil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefu-
roxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlorpheniramin,
Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Cipro-
floxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävalansäure,
20 Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholesty-
ramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel,
Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen,
Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin,
Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipy-
25 ron, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxocyclin, Enalapril,
Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin,
Estradiol, Ethinyloestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famo-
tidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononu-
cleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flur-
30 biprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Gingko
Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra,
Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure,
Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon,
Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol,
35 Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrit, Isotreti-
noin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon,
Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levo-
norgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lipramin, Lisinopril,
Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol,
40 Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Meto-
prolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol,
Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -kombinationen und Mineral-
salze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Ni-
cardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedi-
45 pin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethiste-
ron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin,
Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure,

Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxi-
fyllin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanola-
min, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin,
Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Promocriptin, Propa-
fenon, Propranolol, Proxyphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Qui-
nidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifam-
picin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure,
Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sul-
bactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tega-
fur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin,
Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Treti-
noin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxeru-
tin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Vo-
linsäure, Zidovudin, Zotepin.

15

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer
oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Ace-
tylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captop-
ril.

20

Im Einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen oder Dis-
persionen kommen. Die Begriffe "feste Lösungen" und "feste Dis-
persionen" sind dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der
eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeuti-
schen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardis-
pers im Polymer vor.

Als Lösungsmittel für die flüssige Form der Komponenten kommt in
erster Linie Wasser oder ein mit Wasser mischbares, organisches
Lösungsmittel oder ein Gemisch davon mit Wasser in Betracht.
Brauchbare Lösungsmittel sind aber auch mit Wasser nicht misch-
bare oder mischbare, organische Lösungsmittel. Geeignete, mit
Wasser mischbare Lösungsmittel sind insbesondere C₁-C₄-Alkanole,
wie Ethanol, Isopropanol oder n-Propanol, Polyole, wie Ethylen-
glycol, Glycerin und Polyethylenglycole. Geeignete, mit Wasser
nicht mischbare Lösungsmittel sind Alkane, wie Pentan oder Hexan,
Ester, wie Ethylacetat oder Butylacetat, chlorierte Kohlenwasser-
stoffe, wie Methylenchlorid und aromatische Kohlenwasserstoffe,
wie Toluol und Xylol. Ein weiteres brauchbares Lösungsmittel ist
flüssiges CO₂.

Welches Lösungsmittel im Einzelfall verwendet wird, hängt von der
aufzunehmenden Komponente und deren Eigenschaften ab. Beispiels-
weise kommen pharmazeutische Wirkstoffe häufig in Form eines Sal-
zes, das im Allgemeinen wasserlöslich ist, zur Anwendung. Wasser-
lösliche Wirkstoffe können daher als wässrige Lösung eingesetzt
werden oder vorzugsweise in die wässrige Lösung oder Dispersion

12

des Bindemittels aufgenommen werden. Entsprechendes gilt für Wirkstoffe, die in einem der genannten Lösungsmittel löslich sind, wenn die flüssige Form der zur Anwendung kommenden Komponenten auf einem organischen Lösungsmittel basiert.

5

Im Allgemeinen sind die Komponenten in dem Lösungsmittel in möglichst hoher Konzentration enthalten. Die Menge richtet sich nach dem zur Anwendung kommenden Lösungsmittel und der Komponente.

10

Erfindungsgemäß kann man alle Komponenten zu einer Vormischung zusammengeben oder einzelne Komponenten, zumindest in Teilen zu einem späteren Zeitpunkt, beispielsweise während des Extrudierens, zufügen. Es empfiehlt sich beispielsweise, empfindliche

15 Wirkstoffe oder reaktive Komponenten erst zu einem relativ späten Verfahrenszeitpunkt zuzumischen, um diese möglichst kurze Zeit erhöhten Scherkräften und/oder Temperaturen beim Mischen und/oder Extrudieren auszusetzen.

20 Als Mischapparat sind solche Vorrichtungen brauchbar, die auch in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VdI-Verlag 1986. Besonders geeignete Mischapparaturen sind Extruder

25 und dynamische und statische Mischer, sowie Rührkessel, einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere PDSM-Mischer, Feststoffmischer sowie vorzugsweise Misch-Knetreaktoren (z. B. ORP, CRP, AP, DTP der Firma List und Reaktotherm der Firma

30 Krauss-Maffei), Doppelmuldenknetzer (Trogmischer) und Stempelknetzer (Innenmischer) oder Rotor/Stator-Systeme (z. B. Dispax der Firma Ika).

Das Beschicken der Mischvorrichtung kann kontinuierlich oder dis-
35 kontinuierlich in üblicher Weise erfolgen. Pulverförmige Komponenten können in freiem Zulauf, beispielsweise über eine Differentialdosierwaage eingeführt werden. Plastische Massen können direkt aus einem Extruder eingespeist oder über eine Zahnradpumpe, die insbesondere bei hohen Viskositäten und hohen Drücken
40 von Vorteil ist, zugspeist werden. Flüssige Medien können über ein geeignetes Pumpenaggregat zudosiert werden.

Die Verfahrensschritte Vermischen und Extrudieren können in derselben Apparatur oder in zwei oder mehreren getrennt arbeitenden
45 Vorrichtungen ausgeführt werden. Die Zubereitung einer Vormischung kann in einer der oben beschriebenen üblichen Mischvorrichtungen durchgeführt werden. Eine solche Vormischung kann dann

13

direkt in den Extruder eingespeist und anschließend ggf. unter Zusatz weiterer Komponenten extrudiert werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt es, als Extruder Ein-
5 schneckenmaschinen, kämmende Schneckenmaschinen oder auch Mehr-
welleextruder, insbesondere Zweischnecken-Extruder, gleichsinnig
oder gegensinnig drehend und gegebenenfalls mit Knetscheiben aus-
gerüstet, einzusetzen. Da bei der Extrusion ein Lösungsmittel
verdampft werden muss, sind die Extruder im Allgemeinen mit einem
10 Verdampfungsteil ausgerüstet. Besonders bevorzugt sind Extruder
der ZKS-Baureihe von Werner u. Pfeleiderer.

Da man erfindungsgemäß zumindest einen Teil der Komponenten in
flüssiger Form einsetzt, wird eine Flüssigkeit-, vorzugsweise
15 Wasser-enhaltende Masse extrudiert. Stellt man beispielsweise
eine Vormischung her, die wenigstens eine der Komponenten in
flüssiger Form umfasst, kann diese flüssigkeitshaltige Masse bei-
spielsweise in einen Extruder eingespeist und anschließend ausge-
formt werden. Dabei ist es natürlich auch möglich, zumindest ei-
20 nen Teil des Wirkstoffes, ggf. auch als Dispersion oder Lösung,
erst während des Extrudierens, d.h. im Extruder zuzudosieren.

Eine weitere Alternative besteht darin, eine Komponente, z. B.
das Bindemittel, ggf. im Gemisch mit wenigstens einem Teil des
25 Wirkstoffes und/oder wenigstens einem Teil der Additive, in Form
einer Schmelze einzusetzen, wobei eine solche Schmelze erhalten
werden kann, indem man beispielsweise ein lösungsmittelfreies
Bindemittel aufschmilzt. Die ggf. im Gemisch vorhandenen Wirk-
stoff- und/oder Additivanteile können vor, während oder nach dem
30 Aufschmelzen zugefügt werden. Vorzugsweise erfolgt das Aufschmel-
zen in dem Extruder, mit dem extrudiert wird.

Erfindungsgemäß können auch mehrschichtige pharmazeutische Formen
durch Koextrusion hergestellt werden, wobei mehrere Gemische aus
35 den oben beschriebenen Komponenten bei der Extrusion so in einem
Werkzeug zusammengeführt werden, dass sich der gewünschte
Schichtaufbau der mehrschichtigen pharmazeutischen Form ergibt.
Vorzugsweise verwendet man verschiedene Bindemittel für verschie-
dene Schichten.

40

Mehrschichtige Arzneiformen umfassen vorzugsweise zwei oder drei
Schichten. Sie können in offener oder geschlossener Form vorlie-
gen, insbesondere als offene oder geschlossene Mehrschichttablet-
ten.

45

Wenigstens eine der Schichten enthält wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff. Es ist auch möglich, einen weiteren Wirkstoff in eine andere Schicht aufzunehmen. Dies hat den Vorteil, dass zwei miteinander unverträgliche Wirkstoffe verarbeitet werden
5 können oder dass die Freisetzungsscharakteristik des Wirkstoffes gesteuert werden kann.

Das Ausformen erfolgt durch Koextrusion, wobei die Gemische aus den einzelnen Extrudern oder anderen Aggregaten in ein gemeinsa-
10 mes Koextrusionswerkzeug geführt und ausgetragen werden. Die Form der Koextrusionswerkzeuge richtet sich nach der gewünschten pharmazeutischen Form. Beispielsweise sind Werkzeuge mit ebenem Austrittsspalt, sogenannte Breitschlitzwerkzeuge, und Werkzeuge mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt geeignet. Die Düsen-
15 auslegung erfolgt dabei in Abhängigkeit von dem zur Anwendung kommenden polymeren Bindemittel und der gewünschten pharmazeutischen Form.

Nach dem Austrag aus dem Extruder erfolgt in der Regel eine abschließende Formgebung. Dabei kann eine Vielzahl von Formen, je
20 nach Extrusionswerkzeug und Art der Formung, erzeugt werden. Beispielsweise lässt sich der extrudierte Strang zwischen einem Band und einer Walze, zwischen zwei Bändern oder zwischen zwei Walzen, wie in der EP-A-358 105 beschrieben, oder durch Kalandrierung in
25 einem Kalander mit zwei Formwalzen, siehe beispielsweise EP-A-240 904, formen. Durch Extrusion und Heiß- oder Kaltabschlag des Stranges können weitere Formen erhalten werden, beispielsweise kleinteilige und gleichmäßig geformte Granulate. Die Heißgranulierung führt in der Regel zu linsenförmigen Tabletten mit einem
30 Durchmesser von 1 bis 10 mm, während die Kaltgranulierung normalerweise zu zylinderförmigen Produkten mit einem Verhältnis von Länge zu Durchmesser von 1 bis 10 und einem Durchmesser von 0,5 bis 10 mm führt. So können einschichtige, bei Anwendung der Koextrusion aber auch offene oder geschlossene, mehrschichtige
35 Arzneiformen hergestellt werden, beispielsweise Oblongtabletten, Dragees, Pastillen und Pellets. Die erhaltenen Granulate können anschließend auch zu Pulver gemahlen und in üblicher Weise zu Tabletten verpresst werden. Diese Arzneiformen können in einem nachgeschalteten Verfahrensschritt nach üblichen Methoden gerun-
40 det und/oder mit einem Coating versehen werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, dass die Staubbildung durch Verwendung fester Komponenten unterdrückt und somit die Kontamination der Produktionsanlage und der Reinigungsaufwand
45 verringert werden können. Dies ist insbesondere bei kritischen

15

Wirkstoffen mit hohem allergenem oder toxischem Potential von Bedeutung.

Ein weiterer Vorteil des Verfahrens besteht darin, dass die Fest-
5 stoffdosierprobleme durch Verklumpen und Verkleben der Komponenten verringert werden. Außerdem wird die Gefahr des Entmischens der festen Komponenten beseitigt. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass die Komponenten, die kommerziell häufig in flüssiger Form angeboten werden, direkt ohne zusätzlichen Aufbereitungs-
10 schritt eingearbeitet werden können.

Ferner können unerwünschte Reaktionen der Komponenten während der Lagerung in Form einer Pulvermischung vermieden werden.

15 Schließlich besitzt die Schmelze beim erfindungsgemäßen Verfahren aufgrund des Lösungsmittelgehaltes eine geringere Viskosität. Außerdem muß das Lösungsmittel im Extruder verdampft werden, wobei die Schmelze aufgrund der notwendigen Verdampfungswärme gekühlt wird. Das Verfahren ist daher sehr schonend.

20 Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1:

25 In einem Doppelschnecken-Extruder befand sich eine Masse aus einer Mischung von Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 30 und einem Anteil von 20 Gew.% Ibuprofen. In diesen Extruder wurden dann kontinuierlich über eine Dosiervorrichtung etwa 10 ml/min
30 einer 30 Gew.-% Dispersion eines Methacrylsäure/Ethylacrylat (1/1)-Copolymers in den kalten Bereich der Förderzone zudosiert. Diese Mischung wurde unter den folgenden Bedingungen extrudiert:

	Schuss 1:	60 °C
35	Schuss 2:	80 °C
	Schuss 3:	100 °C
	Schuss 4:	110 °C
	Schuss 5:	100 °C
	Schuss 6:	90 °C
40	Düse:	110 °C

An Schuss 5 befand sich zusätzlich ein Vakuumvorstoß, so dass das Lösungsmittel abgezogen werden konnte.

45 Man erhielt eine homogene Masse, die nach Abkühlen gemahlen und zu Tabletten verpresst wurde.

Beispiel 2:

Ein Copolymerisat aus 70 Gew.-% Vinylacetat und 30 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon mit K-Wert 40 (gemessen 1%ig in Ethanol; zur K-Wert-Bestimmung siehe: H. Fikentscher, "Systematik der Cellulosen aufgrund ihrer Viskosität in Lösung", Cellulose-Chemie 13 (1932), 58-64 und 71-74) wurde durch radikalische Polymerisation in ethanolischer Lösung (50 gew.-%ig) hergestellt. In die so erhaltene ethanolische Polymerlösung wurde der Wirkstoff Ibuprofen zugegeben, so dass eine Lösung aus 42,5 Gew.-% Polymer und 15,0 Gew.-% Ibuprofen in 42,5 Gew.-% Ethanol resultierte. Diese Lösung konnte direkt in einem ZSK 40-Zweischneckenextruder bei einer Verarbeitungstemperatur von 110 °C unter Entgasungsbedingungen (40 mbar Vakuum) extrudiert werden (Durchsatz: 10 kg/h). Der aus der Düse austretende Strang wurde in einem Wasserbad gekühlt und granuliert. Es wurden transparente Pellets erhalten.

20

25

30

35

40

45

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung fester Dosierungsformen durch Ver-
mischen von wenigstens einem polymeren Bindemittel, gegeben-
5 nenfalls wenigstens einem Wirkstoff und gegebenenfalls übli-
chen Additiven, Extrudieren des Gemisches und Formgebung,
dadurch gekennzeichnet,
dass man zumindest eine der Komponenten in flüssiger Form
10 einsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
das polymere Bindemittel in Form einer wässrigen Dispersion,
einer wäßrigen Lösung oder einer Lösung in einem organischen
15 Lösungsmittel einsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet dass man
als organisches Lösungsmittel ein mit Wasser mischbares Lö-
sungsmittel, insbesondere ein C₁-C₄-Alkanol, verwendet.
- 20 4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das
Bindemittel ausgewählt ist unter Poly(meth)acrylaten, deren
Copolymerisaten mit (Meth)acrylsäure, Polyvinylactamen, Po-
lyvinylestern und Copolymerisaten aus N-Vinylactamen und Vi-
nylestern.
- 25 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das
Bindemittel ausgewählt ist unter Poly(meth)acrylaten und de-
ren Copolymerisaten mit (Meth)acrylsäure.
- 30 6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das
Bindemittel ausgewählt ist unter Polyvinylactamen, insbeson-
dere Polyvinylpyrrolidon, und deren Copolymerisaten mit Viny-
lestern, insbesondere Vinylacetat.
- 35 7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man
als Bindemittel eine Methacrylsäure/Ethylacrylat-Dispersion
einsetzt.
- 40 8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man
als Bindemittel ein N-Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer
einsetzt.

18

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man den Wirkstoff in Form einer wässrigen Lösung oder in Form einer Lösung in einem organischen Lösungsmittel einsetzt.

5

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel, insbesondere ein C₁-C₄-Alkanol, verwendet.

- 10 11. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Lösung von Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril in einem C₁-C₄-Alkanol einsetzt.

- 15 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Polymerdispersion oder -lösung einsetzt, die den Wirkstoff gelöst oder dispergiert enthält.

- 20 13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man aus allen Komponenten eine Vormischung herstellt und diese extrudiert.

- 25 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man wenigstens einen Teil des Wirkstoffes während des Extrusionsvorganges zumischt.

- 30 15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Teil des Bindemittels, gegebenenfalls im Gemisch mit wenigstens einem Teil des Wirkstoffes und/oder wenigstens einem Teil der Additive, in Form einer Polymerschmelze einsetzt.

- 35 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man das Bindemittel, gegebenenfalls im Gemisch mit wenigstens einem Teil des Wirkstoffes und/oder wenigstens einem Teil der Additive, in Form von wenigstens zwei Dispersionen oder zwei Lösungen oder wenigstens einer Dispersion und einer Lösung einsetzt.

- 40 17. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Gemisch durch Koextrusion zu einer mehrschichtigen pharmazeutischen Form extrudiert.

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/20, 9/22		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/10752
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. März 1998 (19.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04984		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, IL, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MD, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 11. September 1997 (11.09.97)			
(30) Prioritätsdaten: 196 37 479.0 13. September 1996 (13.09.96) DE 197 34 011.3 6. August 1997 (06.08.97) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESellschaft [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 18. Juni 1998 (18.06.98)	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 7a, D-68199 Mannheim (DE). KLEINKE, Andreas [DE/DE]; Beuthener Strasse 6, D-67063 Ludwigshafen (DE). KOTTRADE, Stephan [DE/DE]; Albert-Einstein-Allee 17a, D-67117 Limburgerhof (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE).			
(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).			
(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING SOLID DOSAGE FORMS BY EXTRUSION			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG FESTER PHARMAZEUTISCHER FORMEN DURCH EXTRUDIERUNG			
(57) Abstract			
<p>The present invention relates to a process for producing solid dosage forms by mixing at least one polymer binder, possibly at least one active substance and possibly the usual additives, as well as products derived from this mixture, of which at least one component is added in liquid state.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester Dosierungsformen durch Vermischen von wenigstens einem polymeren Bindemittel, gegebenenfalls wenigstens einem Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen Additiven, und Ausformen des Gemisches, wobei man zumindest eine der Komponenten in flüssiger Form einsetzt.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfblögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Romanien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LR	Liberia	SE	Schweden		
DK	Dänemark			SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 97/04984

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/20 A61K9/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	EP 0 080 862 A (BEECHAM GROUP PLC) 8 June 1983 see page 7; example 5 ---	1-4,6, 8-10,12, 13
X	US 5 260 074 A (SIPOS TIBOR) 9 November 1993 see column 5, line 66 - column 6, line 36 ---	1-4,6,9, 10,12,13
X	EP 0 544 144 A (BASF AG) 2 June 1993 see column 3, line 56 - column 4, line 15 ---	1,4-8, 13,14
X	FR 2 179 044 A (SCHERER CORP R P) 16 November 1973 see page 11 - page 14; examples 4,8 see page 6, line 23 - page 7, line 3 --- -/--	1,2,4,6, 9,12,13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

Special categories of cited documents

- A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E" earlier document but published on or after the international filing date
- L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 1998

Date of mailing of the international search report

07/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel (+31 70) 340-2040, Tx 31 651 8901
Fax (+31 70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 97/04984

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 249 957 A (NAT RES DEV) 27 May 1992 see page 4, line 10 - line 29 see page 9 - page 10: example 1 ---	1,2,4,6, 12,13
X	"LOW TEMPERATURE MELT PROCESSING OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES IN POLY(ETHYLENE OXIDE) POLYMERS USING A TRANSIENT PLASTICIZER" RESEARCH DISCLOSURE, no. 387, July 1996, page 404 XP000599807 see the whole document ---	1,2,4,6, 9,12,13
X	EP 0 729 748 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 4 September 1996 see page 4, line 56 - page 5, line 15 see page 6 - page 7: examples 1,2,4 ---	1-3,9, 10,12,13
X	WO 92 05774 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH) 16 April 1992 see page 4, line 6 - line 11 see page 5, line 16 - line 17 ---	1,4,6, 13,15
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 015 (C-559), 13 January 1989 & JP 63 222112 A (NIPPON SODA CO LTD), 16 September 1988, see abstract	1-6,10, 13
X	& DATABASE WPI Section Ch, Week 8843 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A12, AN 88-303255 & JP 63 222 112 (NIPPON SODA) . 16 September 1988 see abstract -----	1-6,10, 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/04984

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0080862 A	08-06-83	AU 9103782 A	09-06-83
		HK 25086 A	11-04-86
		JP 1580055 C	13-09-90
		JP 2006332 B	08-02-90
		JP 58109419 A	29-06-83
US 5260074 A	09-11-93	AU 4133193 A	23-12-93
		CA 2096002 A, C	23-12-93
		EP 0576938 A	05-01-94
		US 5324514 A	28-06-94
		US 5460812 A	24-10-95
		US 5578304 A	26-11-96
EP 0544144 A	02-06-93	DE 4138513 A	27-05-93
		AT 123649 T	15-06-95
		CA 2082573 A	24-05-93
		DE 59202537 D	20-07-95
		ES 2073229 T	01-08-95
		JP 5194197 A	03-08-93
		MX 9206551 A	01-05-93
		US 5552159 A	03-09-96
FR 2179044 A	16-11-73	CA 1041905 A	07-11-78
		DE 2316242 A	06-12-73
		GB 1388786 A	26-03-75
		JP 843854 C	15-02-77
		JP 49009480 A	28-01-74
		JP 51016926 B	28-05-76
GB 2249957 A	27-05-92	AT 151283 T	15-04-97
		AU 653372 B	29-09-94
		AU 8909691 A	25-06-92
		CA 2096733 A	23-05-92
		DE 69125619 D	15-05-97
		DE 69125619 T	11-09-97
		EP 0559813 A	15-09-93
		ES 2101082 T	01-07-97
		WO 9209270 A	11-06-92
		HU 65756 A	28-07-94
		JP 6502636 T	24-03-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/04984

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2249957 A		US 5683719 A	04-11-97
EP 0729748 A	04-09-96	US 5688510 A	18-11-97
		WO 9513794 A	26-05-95
WO 9205774 A	16-04-92	DE 4031881 A	09-04-92
		DE 59104271 D	23-02-95
		EP 0552227 A	28-07-93
		JP 6501685 T	24-02-94
		PL 167593 B	30-09-95
		US 5453283 A	26-09-95
		AT 116843 T	15-01-95
		CA 2093666 A	09-04-92
		CS 9103050 A	15-04-92
		ES 2067250 T	16-03-95
		HR 920960 A	31-08-95
		HU 9500282 A	28-09-95
		HU 64211 A	28-12-93
		IE 76142 B	08-10-97
		LV 11002 B	20-06-96
		SI 9111618 A	31-12-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04984

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K9/20 A61K9/22		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoffe (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 080 862 A (BEECHAM GROUP PLC) 8. Juni 1983 siehe Seite 7; Beispiel 5 ---	1-4, 6, 8-10, 12, 13
X	US 5 260 074 A (SIPOS TIBOR) 9. November 1993 siehe Spalte 5, Zeile 66 - Spalte 6, Zeile 36 ---	1-4, 6, 9, 10, 12, 13
X	EP 0 544 144 A (BASF AG) 2. Juni 1993 siehe Spalte 3, Zeile 56 - Spalte 4, Zeile 15 --- -/--	1, 4-8, 13, 14
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 30. März 1998		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 07/04/1998
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax 31 651 490 01 Telex 331 70 210 2015		Bevollmächtigter Bediensteter Boulois, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. des Aktenzeichen

PCT/EP 97/04984

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR 2 179 044 A (SCHERER CORP R P) 16.November 1973 siehe Seite 11 - Seite 14; Beispiele 4,8 siehe Seite 6, Zeile 23 - Seite 7, Zeile 3 ---	1,2,4,6, 9,12,13
X	GB 2 249 957 A (NAT RES DEV) 27.Mai 1992 siehe Seite 4, Zeile 10 - Zeile 29 siehe Seite 9 - Seite 10; Beispiel 1 ---	1,2,4,6, 12,13
X	"LOW TEMPERATURE MELT PROCESSING OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES IN POLY(ETHYLENE OXIDE) POLYMERS USING A TRANSIENT PLASTICIZER" RESEARCH DISCLOSURE, Nr. 387, Juli 1996, Seite 404 XP000599807 siehe das ganze Dokument ---	1,2,4,6, 9,12,13
X	EP 0 729 748 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 4.September 1996 siehe Seite 4, Zeile 56 - Seite 5, Zeile 15 siehe Seite 6 - Seite 7; Beispiele 1,2,4 ---	1-3,9, 10,12,13
X	WO 92 05774 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH) 16.April 1992 siehe Seite 4, Zeile 6 - Zeile 11 siehe Seite 5, Zeile 16 - Zeile 17 ---	1,4,6, 13,15
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 015 (C-559), 13.Januar 1989 & JP 63 222112 A (NIPPON SODA CO LTD), 16.September 1988, siehe Zusammenfassung	1-6,10, 13
X	& DATABASE WPI Section Ch, Week 8843 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A12, AN 88-303255 & JP 63 222 112 (NIPPON SODA) . 16.September 1988 siehe Zusammenfassung -----	1-6,10, 13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04984

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0080862 A	08-06-83	AU 9103782 A	09-06-83
		HK 25086 A	11-04-86
		JP 1580055 C	13-09-90
		JP 2006332 B	08-02-90
		JP 58109419 A	29-06-83
US 5260074 A	09-11-93	AU 4133193 A	23-12-93
		CA 2096002 A.C	23-12-93
		EP 0576938 A	05-01-94
		US 5324514 A	28-06-94
		US 5460812 A	24-10-95
		US 5578304 A	26-11-96
EP 0544144 A	02-06-93	DE 4138513 A	27-05-93
		AT 123649 T	15-06-95
		CA 2082573 A	24-05-93
		DE 59202537 D	20-07-95
		ES 2073229 T	01-08-95
		JP 5194197 A	03-08-93
		MX 9206551 A	01-05-93
		US 5552159 A	03-09-96
FR 2179044 A	16-11-73	CA 1041905 A	07-11-78
		DE 2316242 A	06-12-73
		GB 1388786 A	26-03-75
		JP 843854 C	15-02-77
		JP 49009480 A	28-01-74
		JP 51016926 B	28-05-76
GB 2249957 A	27-05-92	AT 151283 T	15-04-97
		AU 653372 B	29-09-94
		AU 8909691 A	25-06-92
		CA 2096733 A	23-05-92
		DE 69125619 D	15-05-97
		DE 69125619 T	11-09-97
		EP 0559813 A	15-09-93
		ES 2101082 T	01-07-97
		WO 9209270 A	11-06-92
		HU 65756 A	28-07-94
		JP 6502636 T	24-03-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 97/04984

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2249957 A		US 5683719 A	04-11-97
EP 0729748 A	04-09-96	US 5688510 A	18-11-97
		WO 9513794 A	26-05-95
WO 9205774 A	16-04-92	DE 4031881 A	09-04-92
		DE 59104271 D	23-02-95
		EP 0552227 A	28-07-93
		JP 6501685 T	24-02-94
		PL 167593 B	30-09-95
		US 5453283 A	26-09-95
		AT 116843 T	15-01-95
		CA 2093666 A	09-04-92
		CS 9103050 A	15-04-92
		ES 2067250 T	16-03-95
		HR 920960 A	31-08-95
		HU 9500282 A	28-09-95
		HU 64211 A	28-12-93
		IE 76142 B	08-10-97
		LV 11002 B	20-06-96
		SI 9111618 A	31-12-97